



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Instituto de Medicina Preventiva e Saúde Pública

Sex Matters?! O papel do género e sexo na adaptação a ambientes extremos

Ana Sofia Rodrigues de Oliveira Mota

Março'2020



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Instituto de Medicina Preventiva e Saúde Pública

Sex Matters?! O papel do género e sexo na adaptação a ambientes extremos

Ana Sofia Rodrigues de Oliveira Mota

Orientado por:

Professor Doutor Rui Portugal

Março'2020

Resumo

Mulheres e homens apresentam diferenças relacionadas com o género e sexo que podem influenciar a sua saúde e bem-estar. Todavia, o estudo destas disparidades tem sido restrita às esferas reprodutiva e social. Num mundo em constante mudança, ameaçado pelas alterações climáticas, caracterizado por fluxo migratório intenso e preparado para embarcar em missões aeroespaciais, é necessário assegurar a saúde de todos os indivíduos que se confrontam com estes desafios. Contudo, a investigação científica geralmente não tem em conta as variáveis sexo e género, o que condiciona a equidade a todos os níveis de prevenção e nos cuidados médicos.

Esta revisão sistemática pretende aferir a existência de evidência científica publicada na última década sobre a influência do género e sexo na adaptação a ambientes extremos, sistematizar quais as diferenças encontradas que conferem vantagem e desvantagem adaptativa às mulheres, bem como identificar potenciais implicações para a Medicina da Mulher. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em diversas bases de dados e analisados um total de 7 artigos, que apresentam informação sobre respostas aos extremos térmicos, pesquisas realizadas na Antártida, diferenças na resiliência e na adaptação ao Espaço.

Em primeiro lugar, conclui-se que, apesar de os homens apresentarem uma maior mortalidade em temperaturas extremas, disparidades antropométricas tornam as mulheres mais intolerantes ao calor, facto que pode ser contrabalançado com treino aeróbio apropriado. De seguida, é sobretudo ao nível do sistema imunitário que se documentam mais diferenças significativas entre homens e mulheres. Já a vantagem de sobrevivência feminina é um fenómeno historicamente demonstrado. Por fim, são necessários mais estudos e um maior recrutamento de astronautas do sexo feminino para que conclusões definitivas relativas à adaptação espacial possam ser retiradas.

Em suma, continua a ser fundamental apostar na investigação científica das diferenças entre sexos em Medicina para que se atinja uma real igualdade de género.

Palavras-chave: diferenças entre sexos, género, adaptação, ambientes extremos, espaço.

O Trabalho Final exprime a opinião da autora e não da FML.

Abstract

Women and men present gender and sex-related differences that can influence their health and well-being. However, the study of these disparities has been restricted to the reproductive and social spheres. In a world in constant change, threatened by climate change, characterised by an intense migratory flow and prepared to embark on aerospace missions, it is necessary to ensure the health of all individuals facing these challenges. However, scientific research generally does not take into account the gender and sex variables, which impairs equity at all levels of prevention and in medical care.

This systematic review aims to assess the existence of scientific evidence published in the last decade on the influence of gender and sex in adaptation to extreme environments, systematize which differences are found that give women an adaptive advantage and disadvantage, as well as identify potential implications for Women's Medicine. A bibliographic research was conducted in several databases and a total of 7 articles were analysed, which present information on thermal extremes responses, research conducted in Antarctica, differences in resilience and adaptation to space. First of all, it is concluded that, although men show a higher mortality in extreme temperatures, anthropometric disparities make women more intolerant to heat, fact that can be counterbalanced by appropriate aerobic training. Next, it is mainly at the level of the immune system that significant differences between men and women are documented. The advantage of female survival is a historically demonstrated phenomenon. Finally, more studies and more recruitment of female astronauts are needed so that definitive conclusions on spatial adaptation can be drawn.

In conclusion, it is still essential to invest in scientific research into gender differences in medicine in order to achieve real gender equality.

Key-words: sex-differences, gender, adaptation, extreme environments, space.

Índice

Resumo.....	3
Abstract.....	4
Introdução	6
Objectivos	9
Metodologia	10
Resultados e Discussão	11
Mulheres, criaturas tropicais?	11
Antártida, o extremo que leva ao extremo	14
O sexo forte? O papel da resiliência	17
Espaço, a última barreira	20
Cardiovascular	20
Imunológico.....	21
Sensoriomotor.....	21
Músculo-esquelético	22
Génito-urinário	23
Comportamental	23
Conclusão.....	24
Bibliografia	25

Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera que o conceito de *género* refere-se aos papéis, comportamentos, actividades, atributos e oportunidades que qualquer sociedade julga adequados para homens e para mulheres (1). Trata-se da representação que o indivíduo tem de si próprio, influenciada pelo ambiente e experiência, e interage com o sexo biológico, definido como classificação dos seres vivos, como masculinos ou femininos, de acordo com os órgãos reprodutivos e com o cariótipo (1,2). O género e o sexo são ambos determinantes, respectivamente, social e biológico, com um impacto significativo nos indicadores de saúde, considerando-se necessária uma abordagem em saúde sensível ao género (1,3). Todavia, esta tem-se concentrado sobretudo no desenvolvimento de programas e políticas que visem combater estereótipos e reduzir iniquidades no acesso aos cuidados de saúde (2).

Apesar da investigação em biologia humana reconhecer a influência dos factores género e sexo nas funções fisiológicas e patológicas do corpo humano, ao longo das décadas a ênfase nas semelhanças e diferenças entre homens e mulheres tem sido colocada no âmbito das Ciências Sociais, ou seja, na forma como o comportamento, estilos de vida e ambiente afectam o desenvolvimento biológico e a saúde (2). Historicamente, a comunidade científica considera que as diferenças entre géneros que vão para além do sistema reprodutivo são pouco relevantes ou não existem (2). Uma das áreas nas quais a lacuna de informação é mais reconhecida é no domínio da Farmacologia (3,4). Embora exista uma dissemelhança biológica entre os sexos que condiciona diferenças na farmacodinâmica e farmacocinética, terapêuticas farmacológicas são utilizadas de forma quase indiscriminada (3). O relatório da secção europeia da OMS de 2016 sobre “Saúde e Bem-Estar das Mulheres na Europa: Para além da vantagem da sobrevivência” menciona também a escassez de estudos relativos aos factores de risco, nomeadamente consumo de álcool, que ajudem a esclarecer o padrão de morbilidade e mortalidade das mulheres relativamente às doenças não transmissíveis (4). Além disso, a evidência existente deriva de estudos e questionários que englobam um número reduzido de países (4). Se os dados relativos a patologias com significativa carga de doença continuam a ser insuficientes, importa aferir o estado da investigação relativamente a problemas de saúde emergentes e nas novas vertentes de Medicina.

Já em 2001, a *National Academy of Sciences* (Estados Unidos da América) publicou o seu relatório da década com o título “*Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?*”, no qual realça a importância de compreender na totalidade as diferenças relacionadas com o sexo e género. Este relatório reúne um conjunto de conclusões e recomendações de modo a facilitar o investimento científico nesta área, identificando novas oportunidades em investigação básica e aplicada que possam preencher lacunas no conhecimento (2). Assenta nas três premissas seguintes:

1. *Sex matters*. O sexo é uma variável que deve ser considerada na projeção e na análise de estudos em todas as áreas e em todos os níveis de investigação biomédica (2).
2. Existe conhecimento suficiente sobre as bases biológicas das diferenças entre sexos que validam a investigação neste contexto e permitem a geração de hipóteses. É importante não depender exclusivamente em estudos descritivos e apostar também em estudos experimentais que investiguem os mecanismos e origem destas disparidades (2,3).
3. As barreiras ao avanço do conhecimento sobre as diferenças entre sexos devem ser eliminadas. Frequentemente, os cientistas que pretendem conduzir investigação nesta área vêem-se confrontados com inúmeras dificuldades, nomeadamente: inconsistência da terminologia *sexo* e *género*, falta de recursos, ausência de ferramentas apropriadas e parcerias colaborativas, lacunas de conhecimento sobre diferenças a nível celular e molecular, insuficiência de dados derivados de estudos longitudinais e negligência da variável hormonal. Por vezes, considera-se ainda que a fisiologia e genética não são passíveis de modulação e que eventuais descobertas podem conduzir a práticas discriminatórias (2).

Das diversas recomendações efectuadas, de destacar a urgência em investigar variações naturais, monitorizar diferenças e semelhanças entre sexos em todas as doenças humanas, apoiar e realizar pesquisas adicionais sobre dissemelhanças entre sexos, facilitar a disponibilização destes dados, realizar e construir estudos longitudinais de modo a que os resultados possam ser analisados por sexo, incentivar e apoiar pesquisas interdisciplinares e, por fim, reduzir o potencial de discriminação com base na disparidades encontradas (2,3,4).

Numa actualidade marcada não só pela crise migratória e pela ameaça das alterações climáticas, mas também por um intenso desenvolvimento tecnológico e investimento na exploração espacial, todo e qualquer ser humano encontra-se na iminência de ser exposto a um “*ambiente extremo*” (5). Um ambiente considera-se “extremo” quando provoca *stress* nas funções físicas e psicológicas (6). Diversos factores contribuem para este desequilíbrio na homeostase, entre os quais a pressão, temperatura, nível de radiação, salinidade, ausência de água potável, quantidade de oxigénio, poluentes, toxinas, confinamento, entre outros (6). Na Terra, tais condições podem encontrar-se em climas desérticos, tropicais, na Antártida e no Ártico, partilhando semelhanças com alguns sistemas planetários extraterrestres, pelo que estes locais podem ser vistos como modelos para o estudo da vida para lá da atmosfera (7). As mudanças no clima potenciam a ocorrência de fenómenos extremos em zonas densamente habitadas, facto ao qual se acrescenta a mobilidade de refugiados e migrantes, expondo milhares de pessoas a situações que as colocam no limiar da sobrevivência (5). Assim sendo, torna-se fundamental, por um lado, identificar vulnerabilidades inerentes às mulheres que prejudiquem a sua saúde e bem-estar nestas circunstâncias, e por outro, explorar factores que as capacitem para serem agentes saudáveis e activos na construção do presente e do futuro.

A questão do sexo e do género deve continuar a merecer a atenção do público, decisores políticos e comunidade científica (3). O aumento da quantidade e qualidade de investigação nesta área, bem como a divulgação dos resultados, negativos ou positivos, permitem uma melhor compreensão da patogénese da doença e, conseqüentemente, um avanço da Medicina (2). Esta aposta é especialmente relevante neste momento em que surgem oportunidades e desafios únicos na História da Humanidade, nos quais a inclusão de metade da população mundial, o sexo feminino, é inevitável.

Objectivo

A presente revisão sistemática da literatura tem como objectivo aferir a existência de evidência científica publicada na última década sobre a influência do género e sexo na adaptação a ambientes extremos, sistematizar quais as diferenças encontradas que conferem vantagem e desvantagem adaptativa às mulheres, bem como identificar potenciais implicações para a Medicina da Mulher.

Metodologia

Este trabalho constitui uma revisão da literatura existente. Foi efectuada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *Pubmed* e *Cochrane Library*, com as seguintes palavras-chave: *sex-differences*, *gender*, *adaptation*, *extreme environments*, *space*.

Foram definidos como critérios de inclusão: estudos em humanos, publicados nos últimos 10 anos e publicações em língua inglesa, portuguesa, italiana, espanhola ou francesa. Foram excluídos todos os estudos focados apenas no sistema reprodutor, saúde mental e perfil hormonal ou relativos a uma patologia específica.

A pesquisa na base de dados *Pubmed* com os termos “*sex-differences AND extreme environments*”, à qual foram aplicados os filtros com os critérios de inclusão acima mencionados, resultou num total de 13 artigos. Continuando o processo de selecção através da leitura do título e abstract, foram excluídos 7 artigos por não conterem informação relevante para esta revisão sistemática e incluídos 6. Já a pesquisa com os termos “*sex-differences AND space adaptation*” resultou na inclusão de 1 artigo. Outras combinações entre as palavras-chave não gerou outros resultados pertinentes.

A pesquisa na base de dados *Cochrane Library* não demonstrou a existência de qualquer publicação relevante neste contexto.

Atendendo ao conteúdo obtido no processo de pesquisa bibliográfica, optou-se por realizar a apresentação e discussão dos resultados em simultâneo, estruturando-se 4 secções: respostas aos extremos térmicos, descobertas da investigação feita na Antártida, diferenças entre sexos na resiliência e adaptação ao Espaço.

Resultados e Discussão

Mulheres, criaturas tropicais?

Uma das consequências mais dramáticas e perceptíveis das alterações climáticas é o aumento da temperatura média global (4,8). A este acontecimento associa-se uma instabilidade climática caracterizada por eventos térmicos extremos, ou seja, ondas de calor e vagas de frio. Tem vindo a ser publicada uma considerável quantidade de literatura sobre este tema demonstrando o impacto directo e extremamente variável das condições térmicas na saúde, que não se limitam a situações de hipertermia ou hipotermia. Recentemente, tem sido dada especial relevância aos efeitos a nível cardiovascular, sobretudo à associação com a mortalidade devida a eventos cardiovasculares (8).

Relativamente ao frio, alguns estudos mostram que os homens são mais vulneráveis comparativamente às mulheres (8). Em Estocolmo, na Suécia, a mortalidade global associada a uma diminuição da temperatura foi superior nos homens (9). O aumento da mortalidade por cardiopatia isquémica associado a períodos frios foi também mais significativo nos homens (10). No entanto, um estudo realizado na China demonstrou que, durante a vaga de frio de 2008, ocorreu um maior número de mortes no sexo feminino comparativamente ao masculino, o que é consistente com diversos outros estudos que demonstraram uma maior mortalidade nas mulheres durante o Inverno (11).

Os dados respeitantes às diferenças de vulnerabilidade entre sexos ao calor não são consistentes (8). Por exemplo, num estudo realizado no Tibete, os homens aparentavam ser mais susceptíveis às altas temperaturas (12). Pelo contrário, outro estudo observou uma mortalidade por cardiopatia isquémica superior a 15% nas mulheres ao segundo dia de uma vaga de calor na República Checa (13). A inconsistência entre estas investigações pode ser devida a fatores regionais ou populacionais. De acrescentar que é mais provável que os homens participem em trabalhos e actividades ao ar livre, o que pode aumentar a exposição a temperaturas mais extremas (8).

Embora homens e mulheres regulem a temperatura interna de forma semelhante, existem diferenças fundamentais na forma como respondem ao calor (14). As mulheres têm uma maior temperatura de base, especialmente durante a fase lútea do ciclo

menstrual (15), pelo que mulheres começam a transpirar a uma temperatura central mais alta do que os homens (16). Tipicamente também apresentam uma área de superfície corporal inferior, com uma maior proporção área-massa do corpo do que os homens, o que pode levar a uma dissipação de calor corporal mais eficiente em certos ambientes, por exemplo, muito húmidos. Estas diferenças podem colocar as mulheres em vantagem em climas quentes e húmidos e em desvantagem em climas quentes e secos (17).

Num estudo desenhado com o objectivo de comparar o padrão de tolerância ao calor entre homens e mulheres, bem como identificar potenciais de factores risco para golpes de calor e a sua relação com a tolerância ao calor e o sexo, 25 participantes do sexo masculino e 20 do sexo feminino foram seleccionados dentro de comunidades militares e universitárias para participar num Teste de Tolerância ao Calor (TTC) padronizado. Os sujeitos foram submetidos a medidas para calcular variáveis antropométricas, nomeadamente percentagem de gordura corporal, área de superfície corporal e circunferência da cintura. Foi também avaliada a potência aeróbica através teste de absorção máxima de oxigénio, no qual foi calculado o volume máximo de oxigénio que o corpo consegue entregar aos músculos por minuto, VO_{2max} , através da razão entre o máximo de O_2 consumido por minuto em mililitros e o peso corporal (18,19). O Teste de Tolerância ao Calor padronizado consistia em andar numa passadeira a uma velocidade de 5 km/h e com um grau de inclinação de 2% durante 120 minutos numa sala climatizada a 40°C e a uma humidade relativa de 40%. A intolerância ao calor foi definida como frequência cardíaca máxima superior a 150 bpm ou uma temperatura corporal central superior a 38,5°C (18). O índice de stress fisiológico classificou-se em valores de 0 a 10 e nas seguintes categorias: mínimo (0-2), baixo (3-4), moderado (5-6), alto (7-8) e muito alto (9-10) e calculou-se através da equação

$$PSI = 5(T_c - T_{c_0}) \cdot (39.5 - T_c)^{-1} + 5(FC - FC_0) \cdot (180 - FC_0)^{-1}$$

sendo T_c (temperatura corporal) e FC (frequência cardíaca) valores obtidos em qualquer momento do teste e T_{c_0} e FC_0 os valores basais de temperatura corporal e frequência cardíaca antes de iniciar o teste (20). Procedeu-se de seguida à análise estatística dos dados usando variáveis categóricas (tolerante ou intolerante ao calor) e contínuas (índice de stress fisiológico, FC máxima, T_c) (18).

Concluiu-se que as mulheres eram 3,7 vezes mais propensas a serem intolerantes ao calor do que os homens. Como expectável, apresentavam um valor significativamente superior de percentagem de gordura corporal, menor área de superfície corporal, circunferência da cintura e $VO_2\text{max}$ (18). Todos os participantes intolerantes ao calor tinham menor $VO_2\text{max}$ e maior percentagem de gordura corporal do que os classificados como tolerantes, ou seja, uma baixa preparação aeróbica, o que nas mulheres se correlaciona com as suas características antropométricas, constitui um importante de factor de risco para golpes de calor (18,21,22). Assim sendo, torna-se indispensável investir no treino aeróbico para enfrentar melhor condições térmicas extremas, sobretudo nas mulheres (23).

Antártida, o extremo que leva ao extremo

A Antártida é uma das regiões mais remotas da Terra, caracterizada pelo seu clima frio e agreste e uma paisagem monocromática de neve e gelo. Especialmente durante o Inverno, os habitantes da Antártida encontram-se em total isolamento nas plataformas de investigação, uma vez que é impossível passear ao ar-livre e procedimentos de evacuação em tal altura do ano são extremamente difíceis. O ritmo circadiano encontra-se alterado, sendo que no Verão o dia tem 24 horas de luz e no Inverno o sol nunca nasce, o que leva a 24 horas de completa escuridão (24).

Este ambiente tão inóspito e extremo faz da Antártida um aceitável análogo-terrestre para mimetizar factores como exteriores monótonos, rotina diária repetitiva e confinamento, o que pode provocar um considerável stress psicossocial muito semelhante àquele a que os humanos em missões espaciais de longa duração estão sujeitos (25,26,27). Diversos estudos demonstram alterações hormonais devidas à disrupção do ritmo biológico (28), o que afecta directamente a quantidade e qualidade do sono (29,30) e o comportamento psicossocial (31). Para além, estão também identificadas alterações da imunidade, tanto inata como adquirida (32,33,34,35,36).

A maioria da investigação na Antártida foca-se no impacto deste ambiente extremo e adverso na fisiologia humana sem estudar potenciais diferenças relacionadas com o sexo. Tal facto poderá dever-se à maior prevalência do sexo masculino em missões na Antártida, à semelhança do que ocorre relativamente às missões espaciais. Contudo, nos últimos anos tem vindo a verificar-se um aumento de candidaturas por parte de mulheres para integrar estas expedições (24). Com a entrada definitiva do sexo feminino em missões que decorrem em ambientes extremos, torna-se fundamental compreender reações específicas de cada sexo e respectivos mecanismos para que possam ser implementadas medidas preventivas de doença.

Um dos principais responsáveis pela saúde destas equipas é o sistema imune. Em condições “normais”, as mulheres apresentam um maior número de células T CD4⁺, uma maior razão CD4/CD8, um maior número de células B, uma resposta mediada por anticorpos superior e níveis superiores de imunoglobulinas (37,38). Assim sendo, as mulheres parecem apresentar, por um lado, maior resistência em caso de infecção, através de uma resposta imune mais sólida e potente e, por outro lado, uma maior susceptibilidade a doenças autoimunes (39,40).

De acordo com investigação prévia, crê-se as mulheres apresentam uma maior susceptibilidade para stress psicossocial em ambientes extremos isolados que despoleta respostas neuroendócrinas, conduzindo a uma resposta imunitária diminuída em comparação com a dos homens (24).

Num estudo realizado na estação de investigação *Neumayer III*, dirigida pelo Instituto Polar Alemão Alfred Wegener para a Investigação Polar e Marítima, participaram 10 mulheres e 16 homens em 3 expedições de um ano em 2013, 2014 e 2015. Um a dois meses antes da partida, todos os meses durante a expedição e três a quatro meses depois de retornarem da Antártida, foram colhidas amostras de sangue, saliva e urina. A análises destes produtos incluiu níveis de cortisol, catecolaminas e endocanabinóides. Foram também realizadas avaliações psicológicas, hemogramas seriados e perfil de citocinas (24).

Os resultados demonstraram concentrações de cortisol mais elevadas nas mulheres. Contrariamente, os níveis de catecolaminas revelaram-se mais elevados nos homens, embora não seja um aumento significativo relativamente aos níveis basais. As concentrações de endocanabinóides aumentaram significativamente em ambos os sexos e permaneceram elevados durante todo o período de isolamento. Já os perfis de citocinas obtidos por estimulação *in-vitro* não revelaram diferenças significativas entre sexos. Os valores de hemoglobina e hematócrito foram significativamente superiores nos homens, e a hemoglobina aumentou significativamente relativamente ao basal em ambos os sexos. Em contraste, o número de plaquetas encontrava-se significativamente mais elevado nas mulheres. Por fim, os valores de leucócitos e granulócitos aumentaram durante o confinamento, apresentando uma queda durante o Inverno, enquanto o número de linfócitos permaneceu significativamente aumentado em ambos os sexos. Relativamente ao stress psicossocial, este não se exacerbou significativamente durante os períodos de expedição. Em conclusão, à excepção dos valores de cortisol e de hemograma, não foram encontradas diferenças significativas entre sexos. Além disso, estas dissemelhanças são independentes do stress psicossocial e relacionam-se provavelmente com as condições ambientais (24).

Noutro estudo realizado entre 2008 e 2014 também nas estações *Neumayer II e III* do Instituto Polar Alemão Alfred Wegener para a Investigação Polar e Marítima investigaram-se as diferenças entre sexos relativamente às alterações do padrão do sono. Tempo no leito, período de sono, eficácia do sono, número de despertares nocturnos,

latência do sono, hora de adormecer e de acordar, bem como nível de actividade física foram determinados duas vezes por mês durante sete expedições. Participaram 54 sujeitos, 37 homens e 17 mulheres. As variáveis foram avaliadas usando actimetria e depois analisadas por regressões polinomiais e análise de covariância para variação temporal com covariantes género, estação, época do ano, actividade física e luz solar local (41).

Foram demonstrados períodos no leito e tempo total de sono mais longos para as mulheres. As mulheres também demonstraram um número superior de despertares nocturnos. Relativamente à actividade física, os homens foram-se tornando mais inactivos à medida que o tempo de expedição decorria, o que não se verificou nas mulheres. A diminuição na luz solar levou não só a um aumento em 48 minutos do tempo passado no leito, mas também a uma queda em 3.8% na eficácia do sono, um atraso de 32 minutos na hora de adormecer e de 54 minutos na hora de acordar. Verificou-se ainda uma redução de 11% do gasto calórico de todos os participantes durante a época invernal de escuridão total. Estes resultados demonstraram uma diminuição mais acentuada da qualidade do sono nas mulheres, apesar de a sua actividade física diária permanecer inalterada (41). Os autores do estudo chamam a atenção para algumas pesquisas que indicam que a ausência de luz natural parece conduzir a disrupções nas hormonas pituitárias-ovárias que influenciam o humor e a resposta ao stress nas mulheres (42). As conclusões destas investigações parecem indicar que as mulheres são mais vulneráveis a alterações do padrão do sono e do ritmo circadiano, o que aparentemente se correlaciona com um stress psicossocial (41).

O sexo forte? O papel da resiliência

Resiliência pode definir-se como a capacidade de manter o funcionamento psicológico e fisiológico normal na presença de alto stress e trauma (43,44). A história demonstra que, em tempos de fome e de condições ambientais extremas, as mulheres têm mais probabilidades de sobreviver do que os homens (45,46). Assumindo que a resiliência equivale à sobrevivência, as mulheres demonstram taxas de mortalidade mais baixas do que os homens em todas as idades, sendo que actualmente a esperança média de vida das mulheres ultrapassa a dos homens em quase 10 anos na maioria das populações (4,45,47). Entre os 15 e 24 anos, os homens têm três vezes mais probabilidade de morrer do que as mulheres, e a maioria destas mortes masculinas são violentas, em acidentes e devidas a comportamentos de risco ou imprudentes (4,47). As doenças relacionadas com o tabagismo e o consumo de álcool e drogas matam mais homens do que mulheres (4,46,47). Na 4ª década de vida, as doenças cardiovasculares e o cancro matam um número de homens muito superior ao de mulheres (47).

Num estudo sobre a sobrevivência das mulheres em tempos de crise, nomeadamente períodos de fome, de epidemias ou de escravatura, foram analisadas 7 populações com uma esperança média de vida muito baixa (aproximadamente de 20 anos), em pelo menos um dos sexos: escravos libertados que retornaram à Libéria, os escravos das plantações da Trindade (Caráibas), Holodomor (período de fome na Ucrânia de 1932-1933), Grande Fome sueca 1772-1773, os surtos de sarampo na Islândia em 1846 e 1882 e a Grande Fome irlandesa 1845-1849. Todas estas populações estiveram sujeitas a condições horríficas (46).

Os dados obtidos demonstram que, embora as crises tenham reduzido a esperança de vida feminina, as mulheres sobreviveram mais e melhor do que os homens. Em todas as populações, os homens tinham uma mortalidade igual ou superior à das mulheres em quase todas as idades. Uma parte substancial da vantagem global das mulheres na esperança de vida deveu-se a diferenças de sobrevivência entre os lactentes. Para todas as populações, a idade extrema, isto é, a idade à qual apenas 5% da população sobreviveu, foi mais elevada para as mulheres do que para os homens (47).

À excepção dos escravos de Trindade, em todas as outras populações as mulheres viveram mais tempo do os homens, o que indica que nas populações expostas a duras fomes e epidemias, a vantagem de sobrevivência feminina mantém-se em todas

as idades, enquanto que nas populações escravas alguns factores estão ou estiveram sob algum controlo humano, nomeadamente a selecção inicial dos escravos consoante o valor da sua mão-de-obra e punições sofridas, o que parece favorecer os homens que nestas circunstâncias podem ter uma esperança de vida mais elevada e uma mortalidade mais baixa (47).

Outra conclusão importante relaciona-se com a mortalidade infantil. Durante as epidemias e fomes analisadas, as meninas recém-nascidas sobreviveram melhor, ou seja, revelaram-se mais “resistentes” do que os meninos. Nesta fase da vida, na qual as diferenças comportamentais são mínimas, disparidades na sobrevivência suporta uma base biológica para vantagem de sobrevivência feminina (47). No entanto, os pais podem ter atitudes diferentes em relação às crianças, dependendo do seu sexo, influenciando a sua sobrevivência. Por exemplo, estudos sobre a alocação de recursos na Europa pré-industrial, demonstram uma discriminação relativa às mulheres na distribuição de alimentos e outros bens dentro do mesmo lar (48). Em tempos de escassez, se a criança nascida era um rapaz, o aumento da mortalidade era igual para a mãe e para o pai, mas se a criança era uma menina, o risco do pai não aumentava pois este não estaria disposto a partilhar recursos com uma menina adicional, enquanto o risco da mãe aumentava ainda mais, sendo que esta se sacrificava as suas necessidades em detrimento das da criança (48,49). Estes achados comportamentais maternos de protecção da descendência parecem indiciar que as mulheres evoluíram para lidar melhor com a privação (50). Somando a estas deduções variáveis fisiológicas intrínsecas ao sexo feminino, nomeadamente níveis mais baixos de radicais livres de oxigénio, maior gordura corporal, menor necessidade de ingestão calórica, fazendo um melhor uso de lípidos para o metabolismo de energia, poupando a proteína muscular e o glicogénio (51), concluiu-se que as mulheres têm uma taxa de sobrevivência média maior do que os homens em tempos de grande stress metabólico e quanto mais grave este for, maior a diferença na sobrevivência (50).

Um número crescente de estudos sobre estas diferenças entre os sexos na mortalidade e na resposta imune, em seres humanos e outros mamíferos, apoia a existência de bases biológicas distintas, que incluem variações genéticas, hormonais e cromossómicas (46).

As hormonas sexuais parecem desempenhar um papel fundamental (52,53), pois os estrogénios têm efeitos anti-inflamatórios e vasoprotectivos (54). Além disso, parece que melhoram as defesas imunitárias e têm propriedade antioxidantes, enquanto a testosterona e a progesterona podem ter efeitos imunossupressores (55,56).

A presença de dois cromossomas X pode representar uma vantagem adicional em relação a doenças específicas ligadas ao X (por exemplo, hemofilia A), pois mutações genéticas num dos alelos pode ser “compensada” pelo outro alelo não mutado (57,58,59,60). A existência de dois alelos diferentes nos dois cromossomas X contribui ainda mais para a diversidade fisiológica que pode ser vantajosa ao encontrar novos desafios imunológicos (46,61,62,63). A incidência de muitas doenças infecciosas, por exemplo, leptospirose, Schistosomíase, brucelose, raiva, leishmaniose, tuberculose pulmonar, hepatite A, infecções meningocócicas e pneumocócicas, e gripe sazonal, é substancialmente maior em homens do que em mulheres pré-menopausa (46). Já as doenças autoimunes são mais prevalentes em mulheres e estas respondem mais fortemente à vacinação (62). Estes resultados levaram os investigadores a concluir que a baixa imunocompetência masculina contribui para as diferenças entre os sexos na mortalidade (64), mas os mecanismos através dos quais as hormonas sexuais afectam as respostas imunitárias em seres humanos não foram ainda totalmente compreendidos (47).

Em termos de resiliência mental, as mulheres são melhores a tomar decisões lógicas em situações stress, com uma menor interferência das consequências negativas causadas pela testosterona, que aumenta a actividade das áreas do cérebro associadas ao controlo de impulso e à distração (45). Também se encontra demonstrado que os homens são 5 vezes mais propensos a usar o álcool como um mecanismo de *coping* (45), tornarem-se dependentes ou serem diagnosticados com transtorno de personalidade antissocial (65).

Espaço, a última barreira

De seguida, apresenta-se um resumo dos principais resultados do artigo de revisão intitulado “*The Impact of Sex and Gender on Adaptation to Space*” (66). Este trabalho é uma resposta directa à recomendação do relatório “*Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?*” da National Academy of Sciences (2) mencionado na introdução. O sexo e o género constituem determinantes que podem condicionar a adaptação ao espaço. Até Junho de 2013, o número total de humanos que já se tinham aventurado no espaço era de 534, dos quais 477 homens e 57 mulheres (aproximadamente 11% do total). Para assegurar a saúde e segurança dos e das astronautas durante missões de longa duração, é essencial examinar e perceber a influência dos factores sexo e género nas adaptações fisiológicas e psicológicas que ocorrem durante o voo e estadia aerospaciais. Assim, foram reunidos 6 grupos de trabalho que investigaram e sumarizaram conhecimentos sobre as diferenças relacionadas com o género e sexo nas áreas do sistema cardiovascular, sensoriomotor, músculo-esquelético, génito-urinário e comportamental (66).

Cardiovascular

Apesar de existir uma escassez de investigação nesta área, algumas descobertas extremamente relevantes foram encontradas. As astronautas experimentam uma maior intolerância ortostática pós-voo (67,68,69,70), isto é, uma maior incapacidade para manter a posição de pé por períodos prolongados sem síncope. Uma possível explicação para esta diferença deve-se à menor resistência vascular dos membros inferiores no sexo feminino, demonstrada durante estudos realizados em repouso no leito, um análogo da microgravidade frequentemente utilizado. Adicionalmente, as mulheres sofrem uma maior perda de volume plasmático durante o voo espacial (70). Outro achado é o facto de, em resposta ao stress, as mulheres apresentarem tipicamente um aumento da frequência cardíaca, enquanto os homens respondem com um aumento na resistência vascular (71).

O *visual impairment intracranial pressure syndrome* (VIIP) é um dos mais sérios problemas de saúde relacionados com o voo espacial (72). Manifesta-se através de alterações anatómicas oculares, que podem ser leves, por exemplo aplanamento do globo ocular, ou clinicamente significantes, como edema do disco óptico, com compromisso da função visual.

Em dois casos de VIIP, a punção-lombar realizada pós-voo demonstrou um aumento da pressão intracraniana, que se permanecer elevada pode resultar em perda da acuidade visual a longo prazo e afectar negativamente as funções neurológicas (73). Até à data do estudo, todos os casos clinicamente significativos tinham ocorrido em homens, sendo que as mulheres possuíam uma sintomatologia muito mais ténue (74,75). Esta observação pode correlacionar-se com a maior compliance vascular verificada no sexo feminino, contudo são necessários mais estudos para entender os mecanismos desta síndrome e o impacto de factores associados ao sexo na mesma (66).

Imunológico

As diferenças imunológicas entre homens e mulheres já foram anteriormente elucidadas. Diversas pesquisas apontam que adaptação aeroespacial determina alterações na função e concentração em vários componentes-chave do sistema imune. A reactivação de agentes virais latentes *in-flight* é um achado frequente (76,77). Por norma, as missões também predis põem a tripulação a fenómenos imunes adversos, nomeadamente, hipersensibilidade, infecções, reacções de autoimunidade e de malignidade (66). A radiação é um dos maiores perigos das viagens aeroespaciais, especialmente sob a forma da radiação ionizante que possuiu efeitos imensamente deletérios sobre as células do sistema hematopoiético e imune (78,79). Tem sido reportado que as astronautas são mais susceptíveis a neoplasias induzidas pela radiação em comparação com os seus colegas do sexo masculino (80).

Sensoriomotor

Existem diferenças entre homens e mulheres relativamente ao sistema sensorial, neuroanatomia e respostas funcionais (81). Por exemplo, os homens tem uma maior sensibilidade fina para o detalhe e para estímulos em rápido movimento, enquanto as mulheres possuem uma melhor discriminação de cores, possivelmente devido ao facto de os homens serem geneticamente afectados pelo daltonismo (82,83). Em roedores, as células do hipocampo parecem ser mais susceptíveis ao stress no cérebro das fêmeas, o que poderá explicar a maior prevalência de distúrbios como perturbação de stress pós-traumático e depressão major em mulheres (84). Relativamente à cinetose, não foram encontradas diferenças significativas entre sexos. Contrariamente, a sensibilidade auditiva declina significativamente mais rapidamente nos astronautas do que nas astronautas, sendo o mecanismo ainda desconhecido (66).

Músculo-esquelético

Encontra-se demonstrado que homens e mulheres diferem em muitos aspectos do sistema músculo-esquelético, com os homens a apresentarem geralmente maior massa muscular e óssea. Em medicina aeroespacial, é importante saber a taxa de perda óssea e muscular em microgravidade, se a massa óssea e muscular inicial influenciam a percentagem perdida, se essa taxa de perda é linear durante um período de 3 anos (a duração inicial mais provável das missões de longa-duração) e se a perda de osso e músculo durante este período de tempo tem efeitos secundários sobre outros tecidos músculo-esqueléticos, como a cartilagem articular. A investigação da existência de diferenças entre sexos é importante para o estabelecimento de programas específicos de preparação para a missão e de reabilitação na chegada à Terra (66).

A resposta músculo-esquelética humana à falta de carga que ocorre em microgravidade é altamente variável entre os indivíduos (85,86). O mesmo foi corroborado por vários estudos de repouso no leito e avaliação dos tripulantes de missões aeroespaciais, o que dificulta consideravelmente a investigação de disparidades significativas entre sexos (66).

Na Terra, a osteoartrite do joelho é significativamente mais comum em mulheres (87). Os factores de risco incluem a perda do efeito anabólico do estrogénio na cartilagem após a menopausa, uma maior incidência de lesões ligamentares do joelho e maior laxidão articular (88). Os músculos servem para estabilizar e amortecer as forças nas articulações, logo a perda de massa muscular após um período sem carga prolongado pode aumentar o risco de alterações articulares degenerativas precoces (89). Alguns estudos parecem indicar que as mulheres, após 2 semanas sem carga, começam a experimentar uma atrofia muscular mais marcada do que os homens (85). Outros referem também que o sexo feminino apresenta inicialmente um maior compromisso da activação neuronal muscular, o que resulta em maior fadiga, e que demoram mais tempo a recuperar a força muscular (89). Ainda assim, existe uma lacuna de conhecimento sobre se estas diferenças afectam a *performance* funcional. Relativamente à perda óssea, metabolismo energético músculo-esquelético, incidência de lesões e recuperação das mesmas, não há evidência que demonstre disparidades entre sexos (66). Importa referir que esta literatura avalia adultos saudáveis de meia-idade e não considera indivíduos adolescentes, idosos, em pós-menopausa ou com osteoporose (85).

Génito-urinário

Existe uma preocupação relativa à fertilidade entre astronautas devido à exposição à microgravidade e radiação. Contudo, 13 astronautas do sexo feminino deram à luz a 18 crianças após a missão espacial e não experimentaram nenhum aumento de complicações na gravidez. Não foram realizados estudos sistemáticos de acompanhamento da descendência (66).

Os astronautas apresentam uma maior incidência de desidratação e hipercalcúria, provavelmente devida às alterações do metabolismo do osso despoletadas pela microgravidade e, por conseguinte, apresentam um risco superior de pedras de oxalato de cálcio no tracto urinário em ambos os sexos (91). Tal como na Terra, a incidência de infecções urinárias é superior no sexo feminino (92). Ambos os sexos reportaram dificuldades em urinar no espaço, no entanto, apenas as mulheres necessitaram de cateterização, o que poderá ser explicado por dissemelhanças na hidratação, um pior ajuste à micção em microgravidade e maior uso de antieméticos (66).

Comportamental

O Teste de Vigilância Psicomotora aplicado na Estação Espacial Internacional não demonstra diferenças comportamentais significativas entre sexos (93). O mesmo se verifica na frequência de queixas de fadiga, sobrecarga de trabalho e de alterações na qualidade do sono (66). Estudos em análogos terrestres, de que são exemplo os que ocorrem nas estações localizadas na Antártida previamente mencionadas, revelaram que os homens tendem a ganhar mais peso do que as mulheres em situações de restrição crónica de sono (94). Além disso, as mulheres apresentam um maior aumento nas concentrações de leptina (95) e na activação de interleucina-6 e factor de necrose tumoral alfa (96). Não há qualquer registo de maior incidência ou prevalência de transtornos de ansiedade ou do humor nas mulheres astronautas em comparação com os seus colegas homens (66).

Em suma, uma compreensão mais profunda das diferenças de sexo e género na adaptação ao espaço é necessária para a tomada de decisões informadas sobre potenciais riscos, programas preventivos e tratamentos médicos para missões de exploração de longa duração. Para tal, é fundamental desenhar estudos com este objectivo ou que analisem os dados para as variáveis género e sexo.

Conclusão

Nos últimos anos, tem vindo a ser reconhecida a necessidade de compreender as diferenças fisiológicas, patológicas e psicológicas entre o sexo feminino e masculino, sabendo-se que estas podem impactar significativamente a saúde das mulheres, seja através da carência de políticas e programas de promoção da saúde e prevenção da doença específicos, seja pelo impacto no acesso aos cuidados de saúde, na eficácia e efeitos dos tratamentos médicos disponíveis e na demografia mundial.

No entanto, a literatura disponível nesta área, sobretudo sobre a adaptação a ambientes extremos, continua a ser escassa. Ainda assim, existem algumas dissemelhanças claras, especialmente ao nível do sistema imune, como corroborado pelos estudos realizados na Antártida e pela análise da população de astronautas. Apesar de aparentemente os homens apresentarem uma maior mortalidade em temperaturas extremas em estudos observacionais, disparidades antropométricas parecem tornar as mulheres mais intolerantes ao calor, facto que pode ser contrabalançado com treino aeróbio apropriado. Está também demonstrada uma vantagem de sobrevivência feminina em tempos de crise, o que pode justificar alguns padrões verificados no actual contexto de alterações climáticas e migrações, conhecimento que pode ser usado para identificar desafios em saúde pública e delinear políticas de resposta aos mesmos.

De salientar que não há qualquer evidência científica disponível que demonstre uma desvantagem adaptativa das mulheres ao espaço ou a qualquer outro ambiente extremo, pelo que a integração de mais membros do sexo feminino em futuras missões deve ser encorajada.

Por fim, ter em consideração as variáveis sexo e género na investigação científica, prática médica e saúde pública é um acto essencial para atingir a igualdade de género.

Bibliografia

1. World Health Organization: WHO. (2019, Junho 2019). Gender. Consultado a 10 de Janeiro 2020 em <https://www.who.int/health-topics/gender>
2. National Research Council (2001). Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter? *Washington, DC: The National Academies Press*. ISBN 10 0-309-07281-6
3. Direcção Geral da Saúde. (2008). Saúde, sexo e género: factos, representações e desafios. ISBN 978-972-675-181-6
4. World Health Organization: Regional Office for Europe (2016). Women's health and well-being in Europe: beyond the mortality advantage. ISBN 978-92-890 5191 0
5. World Health Organization: WHO (2014). Gender, Climate Change and Health. ISBN 978-924-150-818-6
6. Microbiology Life Resources (2013). Types of Extreme Environments. Consultado a 14 de Janeiro de 2020 em <https://serc.carleton.edu/microbelife/extreme/environments.html>
7. European Space Agency (2020). Life in Extreme Environments / ACT / ESA. Consultado a 14 de Janeiro 2020 em <https://www.esa.int/gsp/ACT/projects/extremelife.html>
8. Liu C., Yavar Z., Sun Q. (2015). Cardiovascular response to thermoregulatory challenges. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 309 (11)
9. Rocklov J., Forsberg B., Ebi K., Bellander T. (2014). Susceptibility to mortality related to temperature and heat and cold wave duration in the population of Stockholm County, Sweden. *Global Health Action* 7: 22737.
10. Davidkovova H., Plavcova E., Kyncl J., Kysely J. (2014). Impacts of hot and cold spells differ for acute and chronic ischaemic heart diseases. *BMC Public Health* 14: 480.
11. Ma W., Chen R., Kan H. (2014) Temperature-related mortality in 17 large Chinese cities: how heat and cold affect mortality in China. *Environ Res* 134: 127–133
12. Bai L., Cirendunzhu, Woodward A., Dawa, Xiraoruodeng, Liu Q. (2014) Temperature and mortality on the roof of the world: a time-series analysis in three Tibetan counties, China. *Sci Total Environ* 485–486: 41–48

13. Davidkovova H., Plavcova E., Kyncl J., Kysely J. (2014) Impacts of hot and cold spells differ for acute and chronic ischaemic heart diseases. *BMC Public Health* 14: 480
14. Kenney WL. (1985) A review of comparative responses of men and women to heat stress. *Environ Res.* 37(1):1-11
15. Charkoudian N., Stachenfeld NS. (2014) Reproductive hormone influences on thermoregulation in women. *Compr Physiol.* 4(2):793-804
16. Shapiro Y, Pandolf KB, Avellini BA, et al. (1980) Physiological responses of men and women to humid and dry heat. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physio.* 49(1):1-8
17. Shapiro Y., Pandolf KB., Avellini BA., et al. (1981) Heat balance and transfer in men and women exercising in hot-dry and hot-wet conditions. *Ergonomics.* 24(5):375-386
18. Kazman, J. B., Purvis, D. L., Heled, Y., Lisman, P., Atias, D., Van Arsdale, S., & Deuster, P. A. (2015). Women and exertional heat illness: identification of gender specific risk factors. *U.S. Army Medical Department Journal*, 48
19. Kyle SB., Smoak BL., Douglass LW., et al. (1989). Variability of responses across training levels to maximal treadmill exercise. *J Appl Physiol.* 67(1):160-165
20. Moran DS. (2000) Stress evaluation by the physiological strain index (PSI). *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 11(4):403-423
21. Cleary M. (2007) Predisposing risk factors on susceptibility to exertional heat illness: clinical decision-making considerations. *J Sport Rehabil.* 16(3):204-214
22. Wallace RF, Kriebel D, Punnett L, et al. (2006) Risk factors for recruit exertional heat illness by gender and training period. *Aviat Space Environ Med.* 77(4):415-421
23. Epstein Y, Yanovich R, Moran DS, et al. (2013) Physiological employment standards IV: integration of women in combat units physiological and medical considerations. *Eur J Appl Physiol.* 113(11):2673-2690
24. Strewe, C., Moser, D., Buchheim, J. et al. (2019) Sex differences in stress and immune responses during confinement in Antarctica. *Biol Sex Differ* 10, 20
25. Suedfeld P., Weiss K. (2000) Antarctica natural laboratory and space analogue for psychological research. *Environ Behav.* 32(1):7-17

26. Tanaka M., Watanabe S. (1994) Overwintering in the Antarctica as an analog for long term manned spaceflight. *Adv Space Res.* 14(8):423–30
27. Pagel JL., Chouker A. (2016) Effects of isolation and confinement on humans-implications for manned space explorations. *J Appl Physiol* 120(12):1449–57
28. Arendt J., Middleton B. (2018) Human seasonal and circadian studies in Antarctica (Halley, 75 degrees S). *Gen Comp Endocrinol.* 258:250–8
29. Steinach M., et al. (2015) Changes of 25-OH-vitamin D during overwintering at the German Antarctic Stations Neumayer II and III. *PLoS One.* 10(12): e0144130
30. Arendt J. (2012) Biological rhythms during residence in polar regions. *Chronobiol Int.* 29(4):379–94
31. Palinkas LA., et al. (2004) Incidence of psychiatric disorders after extended residence in Antarctica. *Int J Circumpolar Health.* 63(2):157–68
32. Yadav AP., et al. (2012) Wintering in Antarctica: impact on immune response of Indian expeditioners. *Neuroimmunomodulation.* 19(6):327–33
33. Feurecker M., Crucian BE., Quintens R., Buchheim JL., Salam AP., Rybka A., Moreels M., Strewe C., Stowe R., Mehta S., Schelling G., Thiel M., Baatout S., Sams C., Choukèr A. (2019) Immune sensitization during one year in the Antarctic high altitude Concordia Environment. *Allergy.* 74(1):6
34. Feurecker M., et al. (2014) Early adaption to the antarctic environment at dome C: consequences on stress-sensitive innate immune functions. *High Alt Med Biol.* 15(3):341–8
35. Crucian BE., et al. (2018) Immune system dysregulation during spaceflight: potential countermeasures for deep space exploration missions. *Front Immunol.* 9:1437
36. Bigley AB., Agha NH., Baker FL., Spielmann G., Kunz HE., Mylabathula PL., Rooney B., Laughlin MS., Pierson DL., Mehta SK., Crucian BE., Simpson RJ. (2018) NK-cell function is impaired during long-duration spaceflight. *J Appl Physiol*
37. Abdullah M., et al. (2012) Gender effect on in vitro lymphocyte subset levels of healthy individuals. *Cell Immunol.* 272(2):214–9
38. Uppal SS., Verma S., Dhot PS. (2003) Normal values of CD4 and CD8 lymphocyte subsets in healthy Indian adults and the effects of sex, age, ethnicity, and smoking. *Cytometry B Clin Cytom.* 52(1):32–6

39. Teixeira D., et al. (2011) Evaluation of lymphocyte levels in a random sample of 218 elderly individuals from Sao Paulo city. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 33(5):367–71
40. Klein SL., Flanagan KL. (2016) Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 16(10):626–38
41. Steinach M., Kohlberg E., Maggioni MA., Mendt S., Opatz O., Stahn A., et al. (2016) Sleep Quality Changes during Overwintering at the German Antarctic Stations Neumayer II and III: The Gender Factor. *PLoS ONE* 11(2): e0150099
42. Kauppila A., Kivela A., Pakarinen A., Vakkuri O. (1987) Inverse seasonal relationship between melatonin and ovarian activity in humans in a region with a strong seasonal contrast in luminosity. *J Clin Endocrinol Metab* 65: 823–828. 10.1210/jcem-65-5-823
43. Wu, G., Feder, A., Cohen, H. et al. (2013) Understanding resilience. *Front Behav Neurosci.* 2013; 7: 10
44. Russo, S.J., Murrough, J.W., Han, M.H. et al. (2012) Neurobiology of resilience. *Nat Neurosci.* 2012; 15: 1475–1484
45. Nindl, Bradley C. et al. (2018). Perspectives on resilience for military readiness and preparedness: Report of an international military physiology roundtable, *Journal of Science and Medicine in Sport*, Volume 21, Issue 11, 1116 - 1124
46. Zarulli, V., Barthold Jones, J., Oksuzyan, A., Lindahl-Jacobsen, R., Christensen, K. and Vaupel, J. (2018). Women live longer than men even during severe famines and epidemics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(4), pp. E832-E840
47. Perls, T.T., Fretts, R.C. (1988) Why women live longer than men—what gives women the extra years? *Sci Am* 100–103
48. Klasen S. (1998) Marriage, bargaining, and intrahousehold resource allocation: Excess female mortality among adults during early German development, 1740–1860. *J Econ Hist* 58:432–467
49. Helle S., Lummaa V. (2013) A trade-off between having many sons and shorter maternal post-reproductive survival in pre-industrial Finland. *Biol Lett* 9:20130034
50. Brody J. (1996) Sex and the survival of the fittest: Calamities are a disaster for Men. *The New York Times*

51. Friedl, K.E. (2016) Biases of the incumbents—what if we were integrating men into an all women’s army? *Mil Rev.* 96: 69–75
52. Vaccarino V, et al. (2010) Ischaemic heart disease in women: Are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 90:9–17
53. Waldron I. (1983) Sex differences in human mortality: The role of genetic factors. *Soc Sci Med* 17:321–333
54. Xing D., Nozell S., Chen Y-F., Hage F., Oparil S. (2009) Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:289–295
55. Haring R., et al. (2010) Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20–79. *Eur Heart J*, 31:1494–1501
56. Holmegard HN., Nordestgaard BG., Jensen GB., Tybjærg-Hansen A., Benn M. (2016) Sex hormones and ischemic stroke: A prospective cohort study and meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 101:69–78
57. Morris J., Harrison LM. (2009) Hypothesis: Increased male mortality caused by infection is due to a decrease in heterozygous loci as a result of a single X chromosome. *Med Hypotheses* 72:322–324
58. Spolarics Z. (2007) The X-files of inflammation: Cellular mosaicism of X-linked polymorphic genes and the female advantage in the host response to injury and infection. *Shock* 27:597–604
59. Christensen K., et al. (2000) X-linked genetic factors regulate hematopoietic stem-cell kinetics in females. *Blood* 95:2449–2451
60. Christensen K., Ørstavik KH., Vaupel JW. (2001) The X chromosome and the female survival advantage: An example of the intersection between genetics, epidemiology and demography. *Ann N Y Acad Sci* 954:175–183
61. Bouman A., Heineman MJ., Faas MM. (2005) Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update* 11:411–423
62. Giefing-Kröll C., Berger P., Lepperdinger G., Grubeck-Loebenstein B. (2015) How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell* 14:309–321
63. Pennell LM., Galligan CL., Fish EM. (2012) Sex affects immunity. *J Autoimmun* 38:J282–J291

64. Owens IPF. (2002) Ecology and evolution. Sex differences in mortality rate. *Science* 297:2008–2009
65. Vogt, D., Vaughn, R., Glickman, M.E. et al. (2011) Gender differences in combat-related stressors and their association with postdeployment mental health in a nationally representative sample of U.S. OEF/OIF veterans. *J Abnorm Psychol.* 2011; 120: 797–806
66. Mark, S., Scott, G. B. I., Donoviel, D. B., Leveton, L. B., Mahoney, E., Charles, J. B., & Siegel, B. (2014). The Impact of Sex and Gender on Adaptation to Space: Executive Summary. *Journal of Women's Health*, 23(11), 941–947
67. Blaber AP., Bondar RL., Kassam MS. (2004) Heart rate variability and short duration spaceflight: relationship to post-flight orthostatic intolerance. *BMC Physiol* 4:6
68. Blaber AP., Goswami N., Bondar RL., Kassam MS. (2011) Impairment of cerebral blood flow regulation in astronauts with orthostatic intolerance after flight. *Stroke* 42:1844–1850
69. Cooper G., Kent RL., Mann DL. (1989) Load induction of cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 21 Suppl 5:11–30
70. Waters WW., Ziegler MG., Meck JV. (2002) Postspaceflight orthostatic hypotension occurs mostly in women and is predicted by low vascular resistance. *J Appl Physiol* 92:586–594
71. Martin EA., Tan SL., MacBride LR., Lavi S., Lerman LO., Lerman A. (2008) Sex differences in vascular and endothelial responses to acute mental stress. *Clin Auton Res* 18:339–345
72. National Aeronautics and Space Administration (NASA) (2011) The visual impairment intracranial pressure summit report. Houston, Texas.
73. Friedman DI. (2007) Idiopathic intracranial hypertension. *Curr Pain Headache Rep* 11:62–68
74. Mader TH, Gibson CR, Pass AF, Kramer LA, Lee AG et al. (2011) Optic disc edema, globe flattening, choroidal folds, and hyperopic shifts observed in astronauts after long-duration space flight. *Ophthalmology*
75. Kramer LA., Sargsyan AE., Hasan KM., Polk JD., Hamilton DR. (2012) Orbital and intracranial effects of microgravity: Findings at 3-T MR imaging. *Radiology* 263:819–827

76. Cohrs RJ., Mehta SK., Schmid DS., Gilden DH., Pierson DL. (2008) Asymptomatic reactivation and shed of infectious varicella zoster virus in astronauts. *J Med Virol* 80:1116–1122
77. Mehta SK., Stowe RP., Feiveson AH., Tying SK., Pierson DL. (2000) Reactivation and shedding of cytomegalovirus in astronauts during spaceflight. *J Infect Dis* 182:1761–1764
78. Sanzari JK., Wan XS., Wroe AJ., et al. (2013) Acute hematological effects of solar particle event proton radiation in the porcine model. *Radiat Res* 180:7–16
79. Gridley DS., Freeman TL., Makinde AY., et al. (2011) Comparison of proton and electron radiation effects on biological responses in liver, spleen and blood. *Int J Radiat Biol* 87:1173–1181
80. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR VII). Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation. Washington, DC: National Academy of Sciences, National Research Council, 2006
81. Cahill L. (2006) Why sex matters for neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 7:477–484
82. Abramov I., Gordon J., Feldman O., Chavarga A. (2012) Sex and vision II: Color appearance of monochromatic lights. *Biol Sex Differ* 3:21
83. Abramov I., Gordon J., Feldman O., Chavarga A. (2012) Sex and vision I: Spatio-temporal resolution. *Biol Sex Differ* 3:20
84. Shors T. (2002) Opposite effects of stressful experience on memory function in males versus females. *Dialogs Clin Neurosci* 4:139–147
85. Ploutz-Snyder, L., Bloomfield, S., Smith, S. M., Hunter, S. K., Templeton, K., & Bemben, D. (2014). Effects of Sex and Gender on Adaptation to Space: Musculoskeletal Health. *Journal of Women's Health*, 23(11), 963–966
86. Fitts RH., Riley DR., Widrick JJ. (2001) Functional and structural adaptations of skeletal muscle to microgravity. *J Exp Biol* 240:3201–3208
87. Boyan BD., Hart DA., Nicoletta DP et al. (2013) Hormonal modulation of connective tissue homeostasis and sex differences in risk for osteoarthritis of the knee. *Biol Sex Differ* 4:6410–6414
88. Myer G., Ford K., Paterno M., Nick T., Hewett T. (2008) The effects of generalized joint laxity on risk of anterior cruciate ligament injury in young female athletes. *Am J Sports Med*

89. Hudelmaier M., Glaser C., Englmeier KH., Reiser M., Putz R., Eckstein F. (2003) Correlation of knee-joint cartilage morphology with muscle cross-sectional areas vs. anthropometric variables. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 270:175–184
90. Deschenes MR., McCoy RW., Mangis KA. (2012) Factors relating to gender specificity of unloading-induced declines in strength. *Muscle Nerve* 46:210–217
91. Liakopoulos V., Leivaditis K., Eleftheriadis T. et al. (2012) The kidney in space. *Int Urol Nephrol* 2012 44:1893–1901
92. Jennings RT., Baker ES. Gynecologic and reproductive concerns. In: Barratt MR and Pool SL (eds). Principles of clinical medicine for space flight. *Springer, in review*
93. Basner M., Mollicone D., Dinges DF. (2011) Validity and sensitivity of a Brief Psychomotor Vigilance Test (PVT-B) to total and partial sleep deprivation. *Acta Astronaut* 69:949–959
94. Spaeth AM., Dinges DF., Goel N. (2013) Effects of sleep restriction on weight gain, caloric intake and meal timing in healthy adults. *Sleep* 36:981–990
95. Simpson NS., Banks S., Dinges DF. (2010) Sleep restriction is associated with increased morning plasma leptin concentrations, especially in women. *Biol Res Nurs* 12:47–53
96. Irwin MR., Carrillo C., Olmstead R. (2010) Sleep loss activates cellular markers of inflammation: Sex differences. *Brain Behav Immun* 24:54–57

Agradecimentos

A autora deste Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina gostaria de agradecer a todos os que contribuíram para a sua realização.

Em primeiro lugar, ao Professor Doutor Rui Portugal pela orientação, apoio e disponibilidade demonstrados, e ao Professor Doutor António Vaz Carneiro, no seu papel de dirigente do Instituto de Medicina Preventiva e Saúde Pública (IMPSP). Duas personalidades pelas quais nutro a maior admiração desde o primeiro ano da Faculdade. Espero um dia ser pelo menos um bocadinho do que estes dois Professores são na sua sabedoria e sensatez.

Este tema surgiu-me durante o Curso de Formação em Fisiologia Humana Espacial da Academia da Agência Espacial Europeia (ESA) em 2019. Foi na aula do Professor Doutor Alexander Choukèr sobre a adaptação do sistema imune que percebi que esta era uma área única que permitia um fluxo bidirecional de conhecimento entre Espaço e Terra. Evidentemente, muito devo ao Professor Choukèr, não só pelo facto de ser coautor de dois artigos incluídos nesta revisão sistemática, mas também pela disponibilidade e entusiasmo que tem demonstrado e por me incentivar a investigar nesta área.

Pela minha semana vivida no Centro Europeu de Astronautas ficarei para sempre grata ao Professor Doutor Óscar Dias, que praticamente meteu-me lá. Uma pessoa extraordinária, que tanto honra a palavra Professor. Um agradecimento muito especial é também devido à Dra. Mafalda Carvalho do Instituto de Medicina Molecular, um apoio essencial na revisão da minha candidatura.

Foi na ESA que conheci o meu brilhante amigo e frequente colega coautor, Christos Tsagkaris, pela constante partilha de ideias e dinamismo.

Porque os últimos são os primeiros, tenho uma gratidão enorme para com o Miguel Tinoco Andrade (IMPSP-FML), que durante todo meu percurso académico esteve sempre lá para responder prontamente e com uma cortesia rara a todos os emails e pedidos. Obrigada por todas as vezes que me salvou o dia.

Por fim, agradeço à minha família, por encontrar as gralhas e, acima de tudo, por ainda conseguir suportar-me, em todos os sentidos.

Desde criança que olho para as estrelas e sinto vontade de lhes tocar. Em nenhum desses momentos passou na minha mente a possibilidade de que o facto de ter nascido e sentir-me mulher tornasse o caminho para o Universo mais difícil. Cresci e ainda assim continuo sem compreender o motivo para tanta insistência na equidade de género, quando é algo que a mim me soa tão natural e tão lógico que até consegue ser difícil justificar tal luta. Talvez a minha crença na equidade de género me torne feminista e talvez o tenha de mencionar como conflito de interesse ideológico.